

学位授与番号	医博乙第1537号
学位授与年月日	平成13年7月4日
氏 名	小 林 顕
学位論文題目	変異ヒト網膜遺伝子4を網膜で発現するトランスジェニックマウスにおける視細胞シナプス伝達障害と網膜変性
論文審査委員	主 査 教 授 河 崎 一 夫 副 査 教 授 加 藤 聖 教 授 狩 野 方 伸

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

ヒト網膜遺伝子4 (human retinal gene 4, HRG4)は視細胞に豊富に存在するタンパク質であり、錐体と桿体のシナプスに局在する。HRG4の網膜における機能と網膜変性症の病原遺伝子としての可能性を調べることを目的として、晩期発症型錐体桿体ジストロフィーの患者に見られたHRG4変異と同様のアミノ末端側の停止コドンをもつHRG4に相当するマウスの遺伝子(マウスHRG4相同遺伝子、mouse retinal gene 4, MRG4)を含むトランスジーンを作成した。トランスジーンDNAをマウス受精卵に注入して、PCRとサザンブロット法にてゲノムDNAへの挿入を確認した。トランスジーンの網膜における発現は逆転写PCRによって確認され、その遺伝子発現量は内因性MRG4遺伝子の発現量の約60%であることが判明した。眼底検査ではトランスジェニックマウスでのみ、限局した白点や白線病変、多数の斑点や明らかな網膜変性像まで様々な網膜異常を示した。光学顕微鏡検査では、トランスジェニックマウスの網膜においては、外顆粒層の配列が不規則で散漫であった。さらに、高齢のトランスジェニックマウスでは網膜の外顆粒層は対照マウスの持つ10層の核に比べて4から5層程度に菲薄化し、明瞭な変性像を呈した。電子顕微鏡的には、残存した桿体シナプス球状体の外観は、水平細胞か双極細胞かの判別が不能な巨大化した樹状突起の存在で大きく歪められていた。網膜電図検査では正常対照マウスと比べてa波、c波は正常にもかかわらずb波は著明に減弱した。これは視細胞からのシナプス伝達が障害されているためと推論された。以上の結果より、カルボキシ末端側3/4の欠失した不完全長MRG4を網膜で発現するトランスジェニックマウスは優性陰性の性質を示して網膜変性を引き起こし、MRG4の変異は病原性を有することが判明した。

本研究により作成されたトランスジェニックマウスはHRG4の機能を解明する上で有用と考えられ、網膜変性症の原因の解明に寄与するものとして高く評価された。